



「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」

研究代表者 中川正法(平成26~27年) 京都府立医科大学附属北部医療センター・病院長(mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp)

研究概要

Charcot-Marie-Tooth(CMT)病は原因遺伝子が50種類以上ある希少神経難病である。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、小児科医、CMT患者会と協力し、

- ①CMT患者レジストリー(CMTPR)のシステム構築
- ②CMT啓発活動(CMT診療マニュアル改訂、啓発パンフレット作成、公開講座開催等)
- ③就労支援活動
- ④下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)医師主導治験への協力
- ⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与と末梢神経軸索興奮性の検討
- ⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法の診療マニュアル等の作成
- ⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進
- ⑧iPS細胞によるCMTの病態解明と治療法の開発等

特に、初年度にはCMT患者レジストリー(CMTPR)のシステムを構築し、次年度より患者登録を開始する。本研究により、わが国におけるCMTの診療向上が図られ、CMT患者の診療環境、生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になる。

研究班員名簿

山下 敏彦	札幌医科大学・医学部・整形外科	教授
阿部 暁子	山形大学医学部小児科	非常勤講師
小林 庸子	国立精神・神経医療研究センター・リハビリテーション医学	医長
和田 郁雄	名古屋大学大学院・リハビリテーション医学	教授
松嶋 康之	産業医科大学医学部・リハビリテーション医学	講師
高嶋 博	鹿児島大学大学院医学総合研究科・神経内科学	教授
滋賀 健介	京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学	准教授
渡邊 耕太	札幌医科大学保健学科	教授
小野寺 理	新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター	教授
服部 直樹	豊田厚生病院神経内科	神経内科部長
井上 治久	京都大学 iPS細胞研究所	教授
山口 政光	京都工芸繊維大学昆虫バイオメディカル研究センター	教授
大原 亮	京都府立医科大学神経内科	助教
能登 祐一	京都府立医科大学神経内科	助教
辻 有希子	京都府立医科大学神経内科	大学院生
奥田 求己	京都府立医科大学リハビリテーション部	理学療法士
大竹 弘哲	CMT友の会・前橋赤十字病院リハビリテーション科	部長
山田 隆司	CMT友の会副代表・橋本メンタルホスピタル	作業療法士

CMTの臨床症状



一般的には、0歳~20歳頃までに発症し、緩徐進行性である。

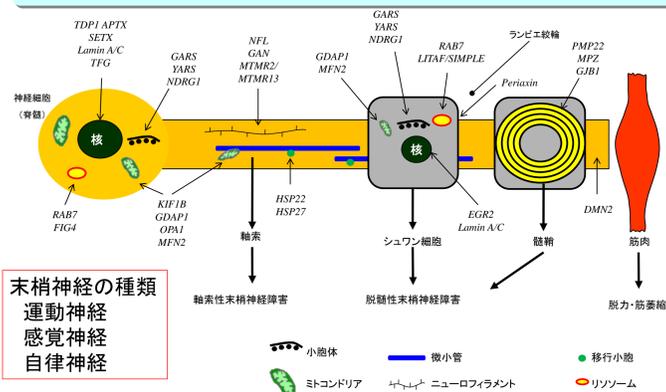
典型的症状

凹足(時に扁平足)、ハンマー趾、足関節の変形、歩行・走行困難、たれ足・鶏歩、筋萎縮・筋力低下、下肢優位の感覚障害、腱反射の消失、手指振戦、筋けいれん、疼痛、下肢皮膚温低下(cold feet)、先端チアノーゼ。

非典型的症状

脳神経障害、声帯麻痺、緑内障、視神経乳頭萎縮、錐体路障害、上肢優位障害、感覚または運動神経優位障害、近位筋優位障害など。

CMT関連遺伝子とその発現部位



役割分担

- ①CMT患者診療状況の調査・CMT患者レジストリー(CMTPR)のシステム構築(阿部、服部、能登、辻、山田、大竹、滋賀、渡邊、中川)
 - CMT患者会と協力して、CMT患者が自主的に登録する「CMT患者レジストリーシステム(CMTPR)」を構築し、CMT患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。更に国際的共同研究を行う。
- ②CMTに関する啓発活動・③就労支援(全員)
 - CMT診療マニュアルの改訂、啓発パンフレットの作成、HPの充実、公開講座の開催、遺伝カウンセリングなどを行う。
- ④HAL臨床治験の促進(小林、奥田、滋賀、中川)
 - 下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)医師主導治験(中川 孝雄)を共同で進める。
- ⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後の末梢神経軸索興奮性の検討(能登、辻、滋賀、中川)
 - 2年間の経過観察の結果をまとめる。
- ⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のエビデンスの集積とガイドライン化(山田、渡邊、和田、松嶋、小林、奥田、中川)
 - 手の外科、足の外科専門医と共同して、CMT患者に対する手術適応、手術方法(アキレス腱延長術、筋腱移行術など)、術後療法、適切な麻酔法、リハビリテーション、装具療法についてのエビデンスを検討し、ガイドライン化を目指す。
- ⑦CMTの遺伝子診断・分子疫学(高嶋、小野寺、阿部、高嶋)
 - 関連研究班(山村班、高嶋班)と共同して、次世代シーケンサー、エクソーム解析等によるCMTの迅速な遺伝子診断システムの構築とCMTの分子疫学研究を推進する。
- ⑧病態解明・治療法開発(山口、井上、大原、中川、高嶋)
 - 動物モデル(ショウジョウバエ・京都工芸繊維大学等との共同)、iPS(京都大学iPSセンターとの共同研究)細胞等による病態解明と病態に基づいた(MFN2) iPS細胞作成済み)治療法開発を行う。CMT1Aのモデルマウスと培養細胞を用いたPMP22の発現抑制剤スクリーニングと新規バイオマーカー・サロゲートマーカーの開発を行う。

研究成果を公開講座、学会発表、ホームページで公開、診療マニュアル、研究報告書の作成

CMT患者実態調査:CMT Patient Registry (CMTPR)

初年度は、CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するCMT Patient Registry (CMTPR)のシステムをシステム会社(Fujitsu)と共同で構築する。次年度より、患者登録を開始する。国際的な共同研究を行い、将来的な臨床治験の体制を整える。CMT友の会と連携して行う。

- 1) CMT患者の実数、療養状況、生活状況を明らかにする
- 2) 調査を継続することでCMT患者の自然史を明らかにする
- 3) 将来の臨床治験実施の体制を整える
- 4) 国際的な患者登録システムとの連携を視野に入れる
- 5) 患者自身によるWEB登録と事務局からのメール等による調査を併用する

アンケートの流れ

Step1. アンケート利用申請

- アンケートシステム(CMTPR)を利用する準備として、利用申請を行います。
- システムに関する説明文および同意書が表示されます。
- 利用申請完了後、システムのシステムURL/ユーザID/パスワードがメールで送付されます。

Step2. アンケート記入

- Step1にて送付された情報を元にシステムにログインして、アンケートの記入をします。

Step3. 2回目以降のアンケート記入

- 前回アンケート記入後半年(180日)経過した時点で、システムより案内メールを送付します。
- 案内メールの内容に従い、Step2と同様にアンケートの記入をします。
- アンケート記入時に、前回アンケート記入内容が初期表示されます。

Step1-1. CMTPRトップページ画面を起動

関連HPよりCMTPR利用申請ページを起動します。

※CMT友の会を例にしています。

ログイン時に「同時接続数上限に達しているためログインできません」と表示される場合には、お手数ですがしばらく時間が経過したのち、再度ログイン頂きますようお願い致します。

Step1-4. 利用申請情報の入力

ユーザID発行のために情報を入力します。

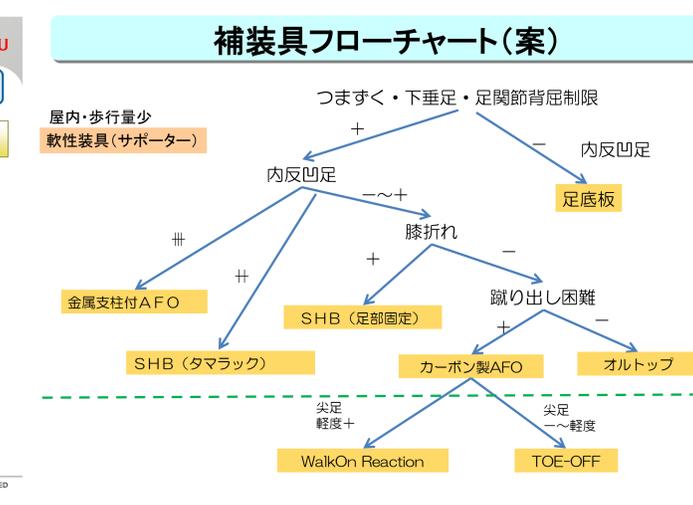
入力後、保存ボタンをクリックします。

No.	項目名	説明
1	ID	自動採択します。ユーザIDの一部に使用します。例) ID=12の場合ユーザIDを12@cmtpr.comにする
2	生年(西暦)	生年を西暦で入力します。
3	性別	男性/女性から選択します。
4	都道府県	都道府県プルダウンから選択します。
5	メールアドレス	アンケート入力用のID情報のメール宛先を入力します。
6	メールアドレス(確認用)	確認のため再度アンケート入力用のID情報のメール宛先を入力します。※入力内容が異なる場合は、保存できません。

Step3-2. アンケートの記入

アンケート入力案内通知に基き、システムにログインを行いアンケートを記入します。

前回アンケート情報が初期設定されますので、変更部分のみの修正となります。



Charcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断

2005/4月~ 560 cases (Target 27 genes)

2012/4月~ 487 cases (Target 61 genes)

2014/7月~ 37 cases (Target 72 genes)

本邦の分子疫学: 診断率1084例中275例(25.3%)

MFN2	64
GJB1	52
MPZ	42
HSPB1	12
NEFL	10
SETD	8
GDAP1	7
BSCL2	7
PMP22	7
FGD4	6
TFG	6
PRX	5
SH3TC2	5
TTR	4
AAARS	3
EGR2	3
GAN	3
GARS	3
ARHGAP10	2
PPR1	2
TRPV4	2
SOD1	2
ATP7A	2
SACS	2
DM2, FBN3, GAG, GNB4, KARS, LMNA, LRSAM1, RAB7, YARS, AAAS, FLN, VAPB, MATR3, POMT2, ATL1, c12orf65	各1

iPS細胞によるCMT研究

文部科学省 再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」
「高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病のin vitroモデル化と治療法の開発」
京都大学iPS細胞研究所 井上治久 先生、京都府立医科大学神経内科 大原 亮 先生との共同研究

ドナー体細胞 末梢血リンパ球(CD34陽性細胞)にOct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc、LIN28、mp53DD、とEBNA1をepisomal vectorを用いてelectroporationで遺伝子導入

- 軸索型CMT2A (MFN2) 4line(R94Q H128Y deletion)
- 脱髓鞘型CMT1A (pmp22 3copy) 1line
- 現時点で5line 45 cloneを樹立

神経分化誘導 SFEBq(無血清凝集浮遊培養)法

day0: dissociated mES cells

day8: quick aggregation

day24: CMT2A患者由来

day40: CMT2A患者由来

血清や増殖因子など神経分化阻害作用のある成分を含まない培養液で浮遊培養(cfp251の発現)神経分化を高効率で実現 (Eiraku et al. 2008 Cell)

市民公開講座

シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル

CMT診療マニュアル編集委員会

平成26年度 市民公開講座 鹿児島会場
平成26年11月9日(日) 13:30-15:30
鹿児島県立中央大学アトリウム2F(1階)ホール
TEL:099-298-1000

平成26年度 市民公開講座 名古屋会場
平成26年12月7日(日) 14:00-16:30
名古屋市中村区名駅4丁目1番1号 ミッドランドスクエアの森ホール
TEL:052-731-5000

平成26年度 市民公開講座 東京会場
平成27年1月18日(日) 14:00-16:30
東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー5階503号室
TEL:03-6881-8000